

# 肝再生促進効果に対する分岐鎖アミノ酸相互拮抗作用

著者	中鉢 誠司
号	3170
発行年	1999
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/22032">http://hdl.handle.net/10097/22032</a>

氏 名（本籍）	ちゅう 中	ばち 鉢	せい 誠	し 司
学 位 の 種 類	博	士	（ 医 学 ）	
学 位 記 番 号	医	第	3 1 7 0	号
学位授与年月日	平 成	11 年	9 月	8 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
最 終 学 歴	昭 和 63 年 3 月 12 日	自 治 医 科 大 学 卒 業		
学 位 論 文 題 目	肝再生促進効果に対する分岐鎖アミノ酸相互拮抗作用			

(主 査)

論文審査委員	教授 里 見	進	教授 林	典 夫
	教授 大 井 龍 司			

## 論文内容要旨

分岐鎖アミノ酸 (BCAA) は血漿フィッシャー比の改善効果, 筋蛋白節約作用等を有することから, 肝障害時に有効とされている。しかし, 直接肝再生に対して有効であるかどうかは明らかでない。肝再生に対する BCAA の効果を検討したこれまでの研究では, 効果があったもの, 効果がないとしたものがあり, その評価は一定していない。一方, われわれは BCAA の 1 つであるバリンが, 初代肝細胞の DNA 合成促進作用, および 70%部分肝切除ラットの肝再生促進作用を有することを明らかとしてきた。BCAA は代謝酵素や細胞膜トランスポーターを共通しており, 互いに拮抗することが報告されている。今回, 70%肝切除ラットを用いて, 肝再生に対する BCAA の相互拮抗作用の及ぼす影響を検討した。

まず実験 1 では, 分岐鎖アミノ酸の肝再生に対する効果を調べるために, 70%部分肝切除ラット給餌下モデルにおいて, 分岐鎖アミノ酸の単独投与および混合投与の効果を検討した。その結果バリン単独投与では肝切除 4 日後の肝重量・体重比および肝蛋白量は対照群に比較して, 約 30%の増量を認めたのに対して, ロイシン, イソロイシンの単独投与では肝再生促進効果は認められなかった。また, バリンとイソロイシンの混合投与ではバリンの肝再生促進効果は抑制されなかったが, ロイシンとの混合投与では肝切除 4 日後の肝重量・体重比と肝蛋白量はいずれも対照群とほぼ同値であり, ロイシンによってバリンの肝再生促進効果が抑制された。バリン単独投与では血中および肝内バリン濃度は対照群のそれぞれ 4 倍, 3 倍の上昇が認められたのに対して, バリンとロイシンの混合投与ではいずれも対照群の約 2 倍の上昇にとどまり, 血中および肝内バリン濃度の上昇が抑制された。これらの結果より, バリンの肝再生促進効果の発現に肝内バリン濃度の上昇が重要であり, ロイシン投与によって肝内バリン取込が阻止され, バリンの肝再生促進効果が抑制される可能性が示唆された。

次に実験 2 では, 血中および肝内バリン濃度に及ぼすロイシンの作用を完全静脈栄養下に検討した。その結果, ロイシン投与量と血中および肝内バリン濃度はいずれも負の相関関係を認め, ロイシン投与量依存性に血中および肝内バリン濃度の減少が認められた。

実験 3 では, ロイシン投与による血中および肝内バリン濃度の減少がどのようなメカニズムによるかを解明する目的で,  $[1-^{14}\text{C}]$  バリンを肝切除ラットに投与し, バリンの代謝および体内分布を  $^{14}\text{CO}_2$  呼気排泄率および全身オートラジオグラフィーにて検討した。その結果, ロイシン同時投与群の  $^{14}\text{CO}_2$  呼気排泄率は投与後 30 分および 1 時間で, バリン単独投与群の約 50%の上昇を認め, ロイシン投与によってバリンの代謝が促進されたことが示唆された。また, オートラジオグラフィーでは  $[1-^{14}\text{C}]$  バリンは主に肝, 腸管壁, 骨髓, 脾, 顎下腺, 皮下脂肪へ集積し, 臓

器特異性が認められた。これらの集積がロイシン同時投与によって、いずれの臓器においても低下することが認められた。

以上より、ロイシンはバリンの代謝を亢進させることによって、バリンの血中濃度および肝内濃度を減少させ、その結果、バリンの肝再生促進効果を抑制することが強く示唆された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

これまでの分岐鎖アミノ酸（BCAA）の相互作用の研究は、骨格筋や心筋における細胞膜トランスポートや代謝における競合作用の検討が主であった。一方 BCAA は肝ではほとんど代謝されないことから、BCAA の肝に対する直接作用や、肝における BCAA の相互作用に関してはほとんど検討されていない。本実験ではラット 70%肝切除後の肝再生モデルを用いて、肝に対する個々の BCAA の効果と相互拮抗作用、および拮抗作用のメカニズムに関して詳細に検討している。

まず、実験 1 では肝再生に対する個々の BCAA の効果の比較と相互作用の及ぼす影響を、肝切除 4 日後の肝重量および肝蛋白量の変化を指標に検討している。その結果、BCAA の中でバリンの投与においてのみ肝重量および肝蛋白量の有意な増加が認められ、また、バリンとロイシンの併用投与ではバリンの効果が抑制されると述べている。血中および肝内バリン濃度はバリン単独投与では、対照群の 3～4 倍の上昇が認められたのに対し、ロイシン併用投与では血中および肝内ともにバリン濃度の上昇抑制が認められ、これがロイシンによる抑制効果の原因と考え、以後の検討がなされている。

実験 2 では血中および肝内バリン濃度に及ぼすロイシンの影響を、70%肝切除ラットにバリンおよびロイシン濃度を変化させた完全静脈栄養輸液を行い、バリン濃度とロイシン投与量の関係を検討している。その結果、血中および肝内バリン濃度はロイシン投与量依存性に低下することを認めている。

実験 3 ではロイシンによるバリン濃度低下のメカニズムの解明のため、 $[1-^{14}\text{C}]$  バリンを肝切除ラットに投与し、バリンの代謝および体内分布を $^{14}\text{CO}_2$ 呼気排泄率および全身オートラジオグラフィーにて検討している。その結果、ロイシン同時投与群の $^{14}\text{CO}_2$ 呼気排泄率は投与後 30 分および 1 時間で、バリン単独投与群の約 50%の上昇を認め、ロイシンによってバリンの代謝が促進されたと示唆されている。また、オートラジオグラフィーでは $[1-^{14}\text{C}]$  バリンの集積は肝、脾、腸管、骨髄、顎下腺に認められ、これらの集積がロイシン同時投与によって、いずれの臓器においても低下することを認めている。以上より、ロイシンはバリンの代謝を促進することによって血中のバリン濃度および肝でのバリン取込を減少させ、その結果バリンの肝再生促進効果が抑制されたと推測している。

本実験はロイシンとバリンの相互拮抗作用が、バリンの肝再生効果に影響を及ぼすことを示した初めての研究であり、また、現在臨床において広く使用されている BCAA 製剤はロイシンを優位に含有していることから、臨床においても重要な示唆を与える研究であり、十分に学位に値するものである。